PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7:

C07D 401/12, 401/04, 403/04, 417/04, 403/12, A61K 31/505, 31/506, A61P 9/10, 13/12, 11/00

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

ner: WO 00/09496

A1

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

24. Februar 2000 (24.02.00)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP99/05636

(22) Internationales Anmeldedatum: 4. Augus

4. August 1999 (04.08.99)

(30) Prioritätsdaten:

198 36 697.3

13. August 1998 (13.08.98)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; D-65926 Frankfurt am Main (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur fitr US): SCHINDLER, Ursula [DE/DE]; Robert-Stolz-Strasse 56, D-65812 Bad Soden (DE). SCHÖNAFINGER, Karl [DE/DE]; Holunderweg 8, D-63755 Alzenau (DE). STROBEL, Hartmut [DE/DE]; Erlenweg 22, D-65835 Liederbach (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: SUBSTITUTED 4-AMINO-2-ARYL-PYRIMIDINES, THEIR PRODUCTION AND USE AND PHARMACEUTICAL PREPARATIONS CONTAINING SAME

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 4-AMINO-2-ARYL-PYRIMIDINE, IHRE HERSTELLUNG, IHRE VERWENDUNG UND SIE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE PRÄPARATE

(57) Abstract

The invention relates to compounds of formula (I) in which R¹, R², R³ and R⁴ have the meanings given in the claims. Said compounds are valuable active ingredients for the treatment and prophylaxis of diseases, for example cardiovascular diseases such as hypertension, angina pectoris, heart failure, thrombosis and atherosclerosis. The compounds of formula (I) are able to modulate the body's production of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) and are generally suitable for the treatment and prophylaxis of disorders associated with impaired cGMP balance. The invention further relates to methods for producing compounds of formula (I), their use in the treatment and prophylaxis of the above diseases and in the preparation of medicaments for such diseases, and to pharmaceutical preparations containing the compounds of formula (I).

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), in der R¹, R², R³ und R⁴ die in den Ansprüchen angegebenen Bedeutungen haben, die wertvolle Arzneimittelwirkstoffe für die Therapie und Prophylaxe von Krankheiten sind, zum Beispiel von Herz-Kreislauferkrankungen wie Bluthochdruck, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Thrombosen oder Atherosklerose. Die Verbindungen er Formel (I) haben die Fähigkeit zur Modulation der körpereigenen Produktion von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) und eigenen sich generell zur Therapie und Prophylaxe von Krankheitszuständen, die mit einem gestörten cGMP-Haushalt verbunden sind. Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), ihre Verwendung zur Therapie und Prophylaxe der bezeichneten Krankheitszustände und zur Herstellung von Arzneimitteln däfur, sowie pharmazeutische Präparate, die Verbindungen der Formel (I) enthalten.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

Albanicn	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Мопасо	TD	Tschad
	GE		MD	Republik Moldau	TG	Togo
-	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
	_	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
-		Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
		Ungaro	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
	IL.	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
			MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
			MX	Mexiko		Amerika
		Japan	NE	Niger ·	UZ	Usbekistan
	-		NL	Niederlande	VN	Vietnam
-			NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
		-		Neuseeland	zw	Zimbabwe
		•	PL	Polen		
	KR		PT			
		•		Rumänien		
				Russische Pöderation		
			SD	Sudan		
			SE	Schweden		
Petland	LR		SG	Singapur		
	Armenien Österreich Australien Aserbaidschan Bosnien-Herzegowina Barbados Belgien Burkina Faso Bulgarien Benin Bensilien Belarus Kanada Zentralafrikanische Republik Kongo Schweiz Côte d'Ivoire Kamerun China Kuba Tschechische Republik Deutschland Dänemark	Armenien FI Österreich FR Australien GA Aserbaidschan GB Bosnien-Herzegowina GE Barbados GH Belgien GN Burkina Faso GR Bulgarien HU Benin IE Brasilien IL Belarus IS Kanada IT Zentralafrikanische Republik JP Kongo KE Schweiz KG Côte d'Ivoire KP Kamerun China KR Kuba KZ Tschechische Republik LC Deutschland LI Dänemark LK	Armenien Armenien Armenien Armenien Aserbaidschan Bosnien-Herzegowina Belgien Burkina Faso Burkina IE Irland Brasilien IL Israel Belarus IS Island Kanada IT Italien Zentralafrikanische Republik JP Japan Kongo Schweiz KG Kirgisistan Côte d'Ivoire KP Demokratische Volksrepublik Kamerun China KR Republik Korea Kuba KZ Kasachstan Tschechische Republik LC St. Lucla Deutschland LI Liechtenstein Dänemark LK Sri Lanka	Armenien FI Finnland LT Österreich FR Frankreich LU Australien GA Gabum LV Aserbaidschan GB Vereinigtes Königreich MC Bosnien-Herzegowina GE Georgien MD Barbados GH Ghana MG Belgien GN Guinea MK Burkina Faso GR Griechenland MK Bulgarien HU Ungarn ML Benin IE Irland MN Brasilien IL Israel MR Belarus IS Island MW Kanada IT Italien MX Zentralafrikanische Republik JP Japan NE Kongo KE Kenia NL Schweiz KG Kirgisistan NO Côte d'Ivoire KP Demokratische Volksrepublik NZ Kamerun Korea PL	Armenien FI Finnland LT Litauen Osterreich FR Frankreich LU Luxemburg Australien GA Gabun LV Luxemburg Australien GB Vereinigtes Königreich MC Monaco Bosnien-Herzegowina GE Georgien MD Republik Moldau Barbados GH Ghana MG Madagaskar Belgien GN Guinea MK Die ehemalige jugoslawische Burkina Faso GR Griechenland Republik Mazedonien Bulgarien HU Ungarn ML Mali Benin IE Irland MN Mongolei Brasilien IL Israel MR Mauretanien Belarus IS Island MW Malawi Kanada IT Italien MX Mexiko Zentralafrikanische Republik JP Japan NE Niger Kongo KE Kenia NL Niederlande Schweiz KG Kirgisistan NO Norwegen Côte d'Ivoire KP Demokratische Volksrepublik NZ Kamerun Korea PL Polen China KR Republik Korea PT Portugal Kuba KZ Kasachstan RO Rumänien Tschechische Republik LC St. Lucia RU Russische Pöderation Deutschland LI Liechtenstein SD Sudan Dancmark LK Sri Lanka SE Schweden	Armenien FI Finnland LT Litauen SK Osterreich FR Frankreich LU Luxemburg SN Australien GA Gabun LV Lettland SZ Aserbaidschan GB Vereinigtes Königreich MC Monaco TD Bosnien-Herzegowina GE Georgien MD Republik Moldau TG Barbados GH Ghana MG Madagaskar TJ Belgien GN Guinea MK Die ehemalige jugoslawische TM Burkina Faso GR Griechenland Republik Mazedonien TR Bulgarien HU Ungarn ML Mali TT Benin IE Irland MN Mongolei UA Brasilien IL Israel MR Mauretanien UG Belarus IS Island MW Malawi US Kanada IT Italien MX Mexiko Zentralafrikanische Republik JP Japan NE Niger UZ Kongo KE Kenia NL Niederlande VN Schweiz KG Kirgisistan NO Norwegen YU Côte d'Ivoire KP Demokratische Volksrepublik NZ Neuseeland ZW Kamerun Korea PL Polen China KR Republik Korea PT Portugal Kuba KZ Kasachstan RO Rumânien Tschechische Republik LC St. Lucia RU Russische Pöderatlon Dancmark LK Sri Lanka SE Schweden

Substituierte 4-Amino-2-aryl-pyrimidine, ihre Herstellung, ihre Verwendung und sie enthaltende pharmazeutische Präparate

5

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I,

$$R^1$$
 R^2 R^3 R^4

in der R¹, R², R³ und R⁴ die unten angegebenen Bedeutungen haben, die wertvolle Arzneimittelwirkstoffe für die Therapie und Prophylaxe von Krankheiten sind, zum Beispiel von Herz-Kreislauferkrankungen wie Bluthochdruck, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Thrombosen oder Atherosklerose. Die Verbindungen der Formel I haben die Fähigkeit zur Modulation der körpereigenen Produktion von cyclischem
 Guanosinmonophosphat (cGMP) und eignen sich generell zur Therapie und Prophylaxe von Krankheitszuständen, die mit einem gestörten cGMP-Haushalt verbunden sind. Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, ihre Verwendung zur Therapie und Prophylaxe der bezeichneten Krankheitszustände und zur Herstellung von Arzneimitteln dafür,
 sowie pharmazeutische Präparate, die Verbindungen der Formel I enthalten.

cGMP ist ein wichtiger intrazellulärer Botenstoff, der über die Modulation cGMPabhängiger Proteinkinasen, Phosphodiesterasen und Ionenkanäle eine Reihe von
pharmakologischen Effekten auslöst. Beispiele sind die Glattmuskelrelaxation, die
Inhibition der Thrombozytenaktivierung und die Hemmung der
Glattmuskelzellproliferation und Leukozytenadhäsion. cGMP wird durch partikuläre
und lösliche Guanylatcyclasen als Antwort auf eine Reihe extrazellulärer und

intrazellulärer Stimuli produziert. Im Falle der partikulären Guanylatcyclasen erfolgt die Stimulation im wesentlichen durch peptidische Signalstoffe, wie dem atrialen natriuretischen Peptid oder dem cerebralen natriuretischen Peptid. Die löslichen Guanylatcyclasen (sGC), bei denen es sich um cytosolische, heterodimere

Hämproteine handelt, werden dagegen im wesentlichen durch eine Familie niedermolekularer, enzymatisch gebildeter Faktoren reguliert. Wichtigstes Stimulans ist das Stickstoffmonoxid (NO) oder eine nahe verwandte Spezies. Die Bedeutung anderer Faktoren wie Kohlenmonoxid oder dem Hydroxylradikal ist noch weitgehend ungeklärt. Als Aktivierungsmechanismus der Aktivierung durch NO wird die

Anbindung von NO an das Häm unter Ausbildung eines pentakoordinierten Häm-Nitrosyl-Komplexes diskutiert. Die damit verbundene Freisetzung des im Basal-Zustand an das Eisen gebundenen Histidins überführt das Enzym in die aktivierte Konformation.

Aktive lösliche Guanylatcyclasen setzen sich aus je einer α- und einer βUntereinheit zusammen. Von den Untereinheiten wurden mehrere Subtypen
beschrieben, die sich untereinander bezüglich Sequenz, gewebespezifischer
Verteilung und Expression in verschiedenen Entwicklungsstadien unterscheiden. Die
Subtypen α₁ und β₁ werden hauptsächlich in Gehirn und Lunge exprimiert, während
β₂ vor allem in Leber und Niere gefunden wird. In humanem fötalen Gehirn konnte
der Subtyp α₂ nachgewiesen werden. Die als α₃ und β₃ bezeichneten Untereinheiten
wurden aus menschlichem Gehirn isoliert und sind homolog zu α₁ und β₁. Neuere
Arbeiten weisen auf eine α₂i-Untereinheit hin, die ein Insert in der katalytischen
Domäne enthält. Alle Untereinheiten zeigen große Homologien im Bereich der
katalytischen Domäne. Die Enzyme enthalten vermutlich ein Häm pro Heterodimer,
das über β₁-Cys-78 und/oder β₁-His-105 gebunden ist und Teil des regulatorischen
Zentrums ist.

Unter pathologischen Bedingungen kann die Bildung Guanylatcyclase-aktivierender 30 Faktoren vermindert sein oder es kann durch das vermehrte Auftreten freier Radikale ein verstärkter Abbau derselben erfolgen. Die daraus resultierende verminderte Aktivierung der sGC führt über die Abschwächung der jeweiligen cGMP-vermittelten Zellantwort beispielsweise zum Anstieg des Blutdrucks, zur Plättchenaktivierung oder zu vermehrter Zellproliferation und Zelladhäsion. Als Folge kommt es zur Ausbildung von endothelialer Dysfunktion, Atherosklerose, Bluthochdruck, stabiler oder instabiler Angina pectoris, Thrombosen, Myocardinfarkt, Schlaganfällen oder erektiler Dysfunktion. Die pharmakologische Stimulation der sGC bietet eine Möglichkeit zur Normalisierung der cGMP-Produktion und erlaubt damit die Behandlung bzw. Prävention derartiger Krankheiten.

10

Zur pharmakologischen Stimulation der sGC wurden bisher fast ausschließlich Verbindungen verwendet, deren Wirkung auf einer intermediären NO-Freisetzung beruht, beispielsweise organische Nitrate. Der Nachteil dieser Behandlungsweise liegt in der Toleranzentwicklung und Wirkungsabschwächung und der deshalb erforderlich werdenden höheren Dosierung.

Verschiedene nicht über eine NO-Freisetzung wirkende sGC-Stimulatoren wurden von Vesely in einer größeren Zahl von Arbeiten beschrieben. Die Verbindungen, bei denen es sich zumeist um Hormone, Pflanzenhormone, Vitamine oder zum Beispiel
Naturstoffe wie Echsengifte handelt, zeigen jedoch durchweg nur schwache Effekte auf die cGMP-Bildung in Zellysaten (D. L. Vesely, Eur. J. Clin. Invest. 15 (1985) 258; D. L. Vesely, Biochem. Biophys. Res. Comm. 88 (1979) 1244). Eine Stimulation Häm-freier Guanylatcyclase durch Protoporphyrin IX wurde durch Ignarro et al. (Adv. Pharmacol. 26 (1994) 35) nachgewiesen. Pettibone et al. (Eur. J. Pharmacol. 116
(1985) 307) beschrieben für Diphenyliodoniumhexafluorophoshat eine blutdrucksenkende Wirkung und führten diese auf eine Stimulation der sGC zurück. Isoliquiritiginin, das an isolierten Rattenaorten eine relaxierende Wirkung zeigt, aktiviert laut Yu et al. (Brit. J. Pharmacol. 114 (1995) 1587) ebenfalls die sGC. Ko et al. (Blood 84 (1994) 4226), Yu et al. (Biochem. J. 306 (1995) 787) und Wu et al.
(Brit. J. Pharmacol. 116 (1995) 1973) wiesen eine sGC-stimulierende Aktivität von 1-Benzyl-3-(5-hydroxymethyl-2-furyl)-indazol nach und demonstrierten eine

antiproliferative und thrombozytenhemmende Wirkung. Substituierte Pyrazole und kondensierte Pyrazole, die eine sGC-stimulierende Wirkung haben, werden in der EP-A-908456 und der DE-A-19744027 beschrieben, substituierte Chinazoline mit einer derartigen Wirkung in der DE-A-19756388.

5

Verschiedene 4-Amino-2-aryl-pyrimidine sind bereits bekannt. So werden in der EP-A-55693 Pyrimidine beschrieben, die in der 2-Position durch eine Phenylgruppe substituiert sind und die sich als Gegenmittel zum Schutz von Kulturpflanzen vor der phytotoxischen Wirkung von Herbiziden eignen. In der EP-A-136976 werden 2-

- Phenylpyrimidine beschrieben, die Regulatoren des Pflanzenwuchses sind. Für bestimmte 2-Phenylpyrimidine, die in der 4-Position unter anderem eine Aminogruppe als Substituenten tragen können, wird in der EP-A-555478 beschrieben, daß sie das Lernvermögen und die Gedächtnisleistung verbessern.
- Uberraschend wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäßen Pyrimidine der Formel I eine starke Guanylatcyclase-Aktivierung bewirken, aufgrund derer sie zur Therapie und Prophylaxe von Krankheiten geeignet sind, die mit einem niedrigen cGMP-Spiegel verbunden sind.
- 20 Die vorliegende Erfindung betrifft somit Verbindungen der Formel I,

$$R^1$$
 R^2 R^3 R^4

in der

25 R¹ für (C₁-C₃)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl-S(O)_m-, R⁵R⁶N und Aryl substituiert sein kann, (C₃-C₅)-Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere

gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C1-C4)-Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, oder den Rest eines 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes, der ein oder zwei gleiche oder verschiedene Hetero-Ringglieder aus der Reihe O, NR7 und S(O)_m enthält und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C1-C4)-Alkyl und ArvI-(C1-C4)-alkyI- substituiert sein kann, steht;

und

R² für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy, (C1-C4)-Alkoxy, (C1-C4)-Alkyl-S(O)_m-, R⁵R⁶N und Aryl substituiert sein kann, (C₃-C₅)-Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C1-C4)-Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, oder den Rest eines 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes, der ein oder zwei gleiche oder verschiedene Hetero-Ringglieder aus der Reihe O, NR7 und S(O)_m enthält und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe 15 (C₁-C₄)-Alkyl und Aryl-(C₁-C₄)-alkyl- substituiert sein kann, steht; oder

R¹R²N für einen über ein Ringstickstoffatom gebundenen Rest eines 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes steht, der neben dem die Reste R1 und R² tragenden Stickstoffatom ein weiteres Hetero-Ringglied aus der Reihe O, NR7 und S(O)_m enthalten kann und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, R⁸R⁹N, Hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl und R⁸R⁹N-CO- substituiert sein kann;

25

R³ für Aryl steht;

 R^4 für (C_2 - C_5)-Alkyl, Trifluormethyl oder Aryl steht;

R⁵ und R⁶ für gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Wasserstoff und (C₁-C₄)-Alkyl stehen oder die Gruppe R⁵R⁶N für einen über ein Ringstickstoffatom gebundenen Rest eines 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ringes steht, der neben dem die Reste R⁵ und R⁶ tragenden Stickstoffatom als weiteres Hetero-Ringglied noch ein Sauerstoffatom, eine Gruppe S(O)_m oder ein Stickstoffatom enthalten kann und der an Ringkohlenstoffatomen einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy und Amino tragen kann und an einem Ringstickstoffatom einen Rest R⁷ tragen kann;

10

15

 R^7 für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl, Aryl- (C_1-C_4) -alkyl-, Hydroxy- (C_1-C_4) -alkyl-, Hydroxycarbonyl- (C_1-C_4) -alkyl-, $((C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonyl)- (C_1-C_4) -alkyl-, R^8R^9N -CO- (C_1-C_4) -alkyl-, R^{10} -SO₂- oder Aryl steht, wobei R^7 dann, wenn diese Gruppe an einem für R^1R^2N stehenden Piperazinorest steht, nicht für carbocyclisches Aryl oder carbocyclisches Aryl- (C_1-C_4) -alkyl- stehen kann;

 R^8 und R^9 für gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Wasserstoff und (C_1 - C_4)-Alkyl stehen;

20 R¹⁰ für (C₁-C₄)-Alkyl, Aryl oder R⁸R⁹N steht;

Aryl für Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl steht, die alle durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, (C_1-C_4) -Alkyl, Phenyl, CF_3 , NO_2 , OH, $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-O-(C_2-C_4)$ -Alkyl- $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, (C_1-C_2) -Alkylendioxy, NH_2 , $-NH-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-N((C_1-C_4)$ -Alkyl), -NH-CHO, $-NH-CO-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-CO-NH-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-CO-N((C_1-C_4)$ -Alkyl), -CO-OH, $-CO-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, -CO-OH, $-CO-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, -CHO und $-CO-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sein können;

Heteroaryl für den Rest eines monocyclischen 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen 30 aromatischen Heterocyclus oder eines bicyclischen 8-gliedrigen bis 10-gliedrigen

aromatischen Heterocyclus steht, die jeweils ein oder mehrere gleiche oder verschiedene Ringheteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten;

m für 0, 1 oder 2 steht;

5

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze,

wobei Verbindungen der Formel I ausgeschlossen sind, in denen gleichzeitig R⁴ für tert-Butyl oder Trifluormethyl steht, R³ für Phenyl steht, das durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, OH, -O-R¹¹ und CF₃ substituiert sein kann, R¹R²N für R¹¹-NH-, (R¹¹)₂N- oder R¹²R¹³N-(CH₂)_p-NH-steht, p für 2 oder 3 steht, R¹¹ für gesättigtes unsubstituiertes (C₁-C₄)-Alkyl steht und R¹² und R¹³ für gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Wasserstoff und R¹¹ stehen oder die Gruppe R¹²R¹³N für einen über ein Ringstickstoffatom gebundenen Rest eines 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes steht, der neben dem die Reste R¹² und R¹³ tragenden Stickstoffatom als weiteres Hetero-Ringglied noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder ein Stickstoffatom enthalten kann und der durch einen Arylrest oder durch einen Aryl-(C₁-C₄)-alkylrest substituiert sein kann, wobei die Arylgruppe durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, OH, -O-R¹¹ und CF₃ substituiert sein kann.

Können Gruppen oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formel I vorkommen, so können sie alle unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben und können jeweils gleich oder verschieden sein.

- Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie in anderen Gruppen enthalten sind, zum Beispiel in Alkoxygruppen,
- 30 Alkoxycarbonylgruppen oder in Aminogruppen, oder wenn sie substituiert sind. Beispiele für Alkylgruppen sind Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl,

Octyl, die n-Isomeren dieser Reste, Isopropyl, Isobutyl, Isopentyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Neopentyl, 3,3-Dimethylbutyl. Unter dem Begriff Alkyl sind hier neben gesättigten Alkylresten ausdrücklich auch ungesättigte Alkylreste zu verstehen, also Alkylreste, die eine oder mehrere Doppelbindungen und/oder eine oder mehrere Dreifachbindungen enthalten, zum Beispiel Alkenylreste und Alkinylreste. Naturgemäß muß ein ungesättigter Alkylrest mindestens zwei Kohlenstoffatome enthalten, eine (C1-C8)-Alkylgruppe zum Beispiel umfaßt also gesättigte (C1-C8)-Alkylreste und ungesättigte (C2-C8)-Alkylreste, ein (C1-C4)-Alkylrest umfaßt gesättigte (C₁-C₄)-Alkylreste und ungesättigte (C₂-C₄)-Alkylreste. Beispiele für ungesättigte 10 Alkylreste sind der Vinylrest, der 2-Propenylrest (Allylrest), der 2-Butenylrest, der 2-Methyl-2-propenylrest, der Ethinylrest, der 2-Propinylrest (Propargylrest) oder der 3-Butinylrest. Sind Alkylreste durch einen oder mehrere Substituenten substituiert, so sind sie bevorzugt durch einen, zwei oder drei, insbesondere durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert. Substituenten können sich an beliebigen Kohlenstoffatomen des Alkylrestes befinden. 15

Cycloalkyl ist beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl,
Cycloheptyl, Cyclooctyl oder Cyclononyl, die alle auch wie angegeben substituiert
sein können, zum Beispiel durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene (C₁20 C₄)-Alkylreste, insbesondere durch Methyl, und/oder durch Hydroxy. Sind
Cycloalkylreste durch einen oder mehrere Substituenten substituiert, so sind sie
bevorzugt durch einen, zwei, drei oder vier, insbesondere durch einen oder zwei,
gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert. Beispiele für solche
substituierten Cycloalkylreste sind 4-Methylcyclohexyl, 4-tert-Butylcyclohexyl, 4Hydroxycyclohexyl, 4-Aminocyclohexyl oder 2,3-Dimethylcyclopentyl. Substituenten
können sich an beliebigen Kohlenstoffatomen des Cycloalkylrestes befinden.

Carbocyclische Arylreste wie Phenylreste und Naphthylreste und Heteroarylreste, können, soweit nicht anders angegeben, unsubstituiert sein oder einen oder mehrere, zum Beispiel ein, zwei, drei oder vier, gleiche oder verschiedene Substituenten tragen, die sich in beliebigen Positionen befinden können. Soweit

nicht anders angegeben, können in diesen Resten als Substituenten zum Beispiel die in der Definition der Gruppe Aryl angegebenen Substituenten auftreten. Sind in Verbindungen der Formel I Nitrogruppen als Substituenten vorhanden, so können insgesamt nur bis zu zwei Nitrogruppen im Molekül vorhanden sein. Trägt ein

- Arylrest wie zum Beispiel ein Phenylrest wiederum einen Phenylrest als Substituenten, so kann in letzterem der Benzolring auch wiederum unsubstituiert sein oder durch einen oder mehrere, zum Beispiel ein, zwei, drei oder vier, gleiche oder verschiedene Reste substituiert sein, zum Beispiel durch Reste aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl, Cyan,
- 10 Hydroxycarbonyl, $((C_1-C_4)-Alkoxy)$ carbonyl, Aminocarbonyl, Nitro, Amino, $(C_1-C_4)-Alkyl$ amino, Di- $((C_1-C_4)-alkyl)$ amino und $((C_1-C_4)-Alkyl)$ carbonylamino.

In monosubstituierten Phenylresten kann sich der Substituent in der 2-Position, der 3-Position oder der 4-Position befinden, in disubstituierten Phenylresten können sich die Substituenten in 2,3-Position, 2,4-Position, 2,5-Position, 2,6-Position, 3,4-Position oder 3,5-Position befinden. In trisubstituierten Phenylresten können sich die Substituenten in 2,3,4-Position, 2,3,5-Position, 2,3,6-Position, 2,4,5-Position, 2,4,6-Position oder 3,4,5-Position befinden. Naphthyl kann 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl sein. In monosubstituierten 1-Naphthylresten kann sich der Substituent in der 2-Position, der 3-Position, der 4-Position, der 5-Position, der 6-Position, der 7-Position oder der 8-Position befinden, in monosubstituierten 2-Naphthylresten in der 1-Position, der 3-Position, der 4-Position, der 5-Position, der 6-Position, der 7-Position oder der 8-Position. Auch in mehrfach substituierten Naphthylresten, zum Beispiel zweifach oder dreifach substituierten Naphthylresten, können sich die Substituenten in allen möglichen Positionen befinden.

Soweit nicht anders angegeben, leiten sich Heteroarylreste, Reste von gesättigten heterocyclischen Ringen und Reste von Ringen, die von zwei an ein Stickstoffatom gebundenen Gruppen zusammen mit diesem Stickstoffatom gebildet werden, bevorzugt von Heterocyclen ab, die ein zwei, drei oder vier gleiche oder

bevorzugt von Heterocyclen ab, die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Ringheteroatome enthalten, besonders bevorzugt von Heterocyclen,

die ein oder zwei oder drei, insbesondere ein oder zwei, gleiche oder verschiedene Ringheteroatome enthalten. Soweit nicht anders angegeben, können die Heterocyclen monocyclisch oder polycyclisch sein, zum Beispiel monocyclisch, bicyclisch oder tricyclisch. Bevorzugt sind sie monocyclisch oder bicyclisch, insbesondere monocyclisch. Die einzelnen Ringe enthalten bevorzugt 5, 6 oder 7 Ringglieder. Beispiele für monocyclische und bicyclische heterocyclische Systeme, von denen sich in den Verbindungen der Formel I vorkommende Reste ableiten können, sind Pyrrol, Furan, Thiophen, Imidazol, Pyrazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, 1,3-Dioxol, 1,3-Oxazol, 1,2-Oxazol, 1,3-Thiazol, 1,2-Thiazol, Tetrazol, Pyridin, 10 Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyran, Thiopyran, 1,4-Dioxin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, 1,2,4,5-Tetrazin, Azepin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, 1,3-Oxazepin, 1,3-Thiazepin, Indol, Benzothiophen, Benzofuran, Benzothiazol, Benzimidazol, Chinolin, Isochinolin, Cinnolin, Chinazolin, Chinoxalin, Phthalazin, Thienothiophene, 1,8-Naphthyridin und andere Naphthyridine, Pteridin, oder Phenothiazin, alle jeweils in gesättigter Form (Perhydro-Form) oder in teilweise ungesättigter Form (zum Beispiel Dihydro-Form und Tetrahydro-Form) oder in maximal ungesättigter Form, soweit die betreffenden Formen bekannt und stabil sind. Zu den in Betracht kommenden Heterocyclen gehören somit beispielsweise auch die gesättigten Heterocyclen Pyrrolidin, Piperidin, Perhydroazepin (Hexamethylenimin), Piperazin, Morpholin, 1,3-Thiazolidin und Thiomorpholin. Der Sättigungsgrad von heterocyclischen Gruppen ist bei den einzelnen Definitionen angegeben. Ungesättigte Heterocyclen können zum Beispiel eine, zwei oder drei. Doppelbindungen im Ringsystem enthalten. 5-Ringe und 6-Ringe in monocyclischen 25 und polycyclischen Heterocyclen können insbesondere auch aromatisch sein.

Heterocyclische Reste können über jedes geeignete Ringkohlenstoffatom gebunden sein. Stickstoffheterocyclen, zum Beispiel Pyrrol, Imidazol, Pyrrolidin, Piperidin, Hexamethylenimin, 1,3-Thiazolidin, Morpholin, Thiomorpholin, Piperazin etc., können auch über jedes geeignete Ringstickstoffatom gebunden sein, insbesondere, wenn der betreffende Stickstoffheterocyclus an ein Kohlenstoffatom gebunden ist.

Beispielsweise kann ein Thienylrest als 2-Thienylrest oder 3-Thienylrest vorliegen, ein Furanrest als 2-Furylrest oder 3-Furylrest, ein Pyridylrest als 2-Pyridylrest, 3-Pyridylrest oder 4-Pyridylrest, ein Piperidinrest als 1-Piperidinylrest (= Piperidinorest), 2-Piperidinylrest, 3-Piperidinylrest oder 4-Piperidinylrest, ein (Thio)Morpholinrest als 2-(Thio)Morpholinylrest, 3-(Thio)Morpholinylrest oder 4-(Thio)Morpholinylrest (= (Thio)Morpholinorest). Ein Rest, der sich vom 1,3-Thiazol ableitet, kann über die 2-Position, die 3-Position, die 4-Position oder die 5-Position gebunden sein, ein Rest, der sich vom Imidazol ableitet, über die 1-Position, die 2-Position, die 4-Position oder die 5-Position.

10

Soweit nicht anders angegeben, können die heterocyclischen Gruppen unsubstituiert sein oder einen oder mehrere, zum Beispiel einen, zwei, drei oder vier, gleiche oder verschiedene Substituenten tragen. Die Substituenten in Heterocyclen können sich in beliebigen Positionen befinden, beispielsweise in 15 einem 2-Thienylrest oder 2-Furylrest in der 3-Position und/oder in der 4-Position und/oder in der 5-Position, in einem 3-Thienylrest oder 3-Furylrest in der 2-Position und/oder in der 4-Position und/oder in der 5-Position, in einem 2-Pyridylrest in der 3-Position und/oder in der 4-Position und/oder in der 5-Position und/oder in der 6-Position, in einem 3-Pyridylrest in der 2-Position und/oder in der 4-Position und/oder 20 in der 5-Position und/oder in der 6-Position, in einem 4-Pyridylrest in der 2-Position und/oder in der 3-Position und/oder in der 5-Position und/oder in der 6-Position. Soweit nicht anders angegeben, können als Substituenten zum Beispiel die in der Definition der Gruppe Aryl angegebenen Substituenten auftreten, im Falle von gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclen als weiterere Substituenten auch die Oxogruppe und die Thioxogruppe. Substituenten an einem Heterocyclus wie auch Substituenten an einem Carbocyclus können auch einen Ring bilden, es können also an ein Ringsystem weitere Ringe ankondensiert sein, so daß zum Beispiel cyclopenta-kondensierte, cyclohexa-kondensierte oder benzo-kondensierte Ringe vorliegen können. Soweit nicht anders angegeben, kommen als Substituenten 30 an einem substituierbaren Stickstoffatom eines Heterocyclus zum Beispiel unsubstituierte und substituierte (C1-C4)-Alkylreste, Arylreste, Acylreste wie

-CO-(C₁-C₄)-Alkyl oder -CO-Aryl, oder Sulfonylreste wie -SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl oder -SO₂-Aryl in Betracht. Geeignete Schwefelheterocyclen können auch als S-Oxide oder S.S-Dioxide vorliegen, das heißt, sie können an Stelle eines Schwefelatoms die Gruppe S(=O) oder die Gruppe S(=O)₂ enthalten. Geeignete Stickstoffheterocyclen können auch als N-Oxide oder als Quartärsalze mit einem von einer physiologisch verträglichen Säure abgeleiteten Anion als Gegenion vorliegen. Pyridylreste können zum Beispiel als Pyridin-N-oxide vorliegen.

Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder lod, vorzugsweise Fluor oder Chlor.

10

Die vorliegende Erfindung umfaßt alle stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formel I. In den Verbindungen der Formel I enthaltene Asymmetriezentren können alle unabhängig voneinander die S-Konfiguration oder die R-Konfiguration aufweisen. Zur Erfindung gehören alle möglichen Enantiomeren und Diastereomeren, ebenso Mischungen von zwei oder mehr stereoisomeren Formen, zum Beispiel Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in allen Verhältnissen. Enantiomere sind also in enantiomerenreiner Form, sowohl als linksdrehende als auch als rechtsdrehende Antipoden, in Form von Racematen und in Form von Mischungen der beiden Enantiomeren in allen Verhältnissen 20 Gegenstand der Erfindung. Bei Vorliegen einer cis/trans-Isomerie, zum Beispiel an Doppelbindungen oder Cycloalkylgruppen, sind sowohl die cis-Form als auch die trans-Form und Gemische dieser Formen in allen Verhältnissen Gegenstand der Erfindung. Die Herstellung von einzelnen Stereoisomeren kann gewünschtenfalls durch Auftrennung eines Gemisches nach üblichen Methoden, zum Beispiel durch Chromatographie oder Kristallisation, durch Verwendung von stereochemisch einheitlichen Ausgangssubstanzen bei der Synthese oder durch stereoselektive Synthese erfolgen. Gegebenenfalls kann vor einer Trennung von Stereoisomeren eine Derivatisierung erfolgen. Die Trennung eines Stereoisomerengemisches kann

auf der Stufe der Verbindungen der Formel I erfolgen oder auf der Stufe eines Zwischenprodukts im Verlaufe der Synthese. Bei Vorliegen von beweglichen

Wasserstoffatomen umfaßt die vorliegende Erfindung auch alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel I.

Enthalten die Verbindungen der Formel I eine oder mehrere saure oder basische 5 Gruppen, so sind auch die entsprechenden physiologisch oder toxikologisch verträglichen Salze Gegenstand der Erfindung, insbesondere die pharmazeutisch verwendbaren Salze. So können die Verbindungen der Formel I, die saure Gruppen enthalten, an diesen Gruppen beispielsweise als Alkalimetallsalze, Erdalkalimetallsalze oder als Ammoniumsalze vorliegen und erfindungsgemäß 10 verwendet werden. Beispiele für solche Salze sind Natriumsalze, Kaliumsalze, Calciumsalze, Magnesiumsalze oder Salze mit Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Ethanolamin, Triethanolamin oder Aminosäuren. Verbindungen der Formel I, die eine oder mehrere basische, das heißt protonierbare, Gruppen enthalten, können in Form ihrer Säureadditionssalze mit physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren vorliegen und erfindungsgemäß verwendet werden, zum Beispiel als Salze mit Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäuren, Oxalsäure, Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Salicylsäure, Benzoesäure, Ameisensäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Sulfaminsäure, Phenylpropionsäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Isonicotinsäure, Zitronensäure, Adipinsäure usw. Enthalten die Verbindungen der Formel I gleichzeitig saure und basische Gruppen im Molekül, so gehören neben den geschilderten Salzformen auch innere Salze oder Betaine (Zwitterionen) zu der Erfindung. Salze können aus den Verbindungen der Formel I nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren erhalten werden, beispielsweise durch Vereinigung mit einer organischen oder anorganischen Säure oder Base in einem Lösungsmittel oder Dispergiermittel, oder auch durch Anionenaustausch oder Kationenaustausch aus anderen Salzen. Die 30 vorliegende Erfindung umfaßt auch alle Salze der Verbindungen der Formel I, die sich wegen geringer physiologischer Verträglichkeit nicht direkt für eine Verwendung in Arzneimitteln eignen, aber zum Beispiel als Zwischenprodukte für chemische Reaktionen oder für die Herstellung physiologisch verträglicher Salze in Betracht kommen.

- Die vorliegende Erfindung umfaßt weiterhin alle Solvate von Verbindungen der Formel I, zum Beispiel Hydrate oder Addukte mit Alkoholen, sowie Derivate der Verbindungen der Formel I wie zum Beispiel Ester und Amide, und Pro-Drugs und aktive Metabolite.
- Bevorzugt steht R1 für (C1-C8)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy, (C1-C4)-Alkoxy, (C1-C4)-Alkyl-S(O)_m-, R⁵R⁶N und Aryl substituiert sein kann, oder für (C₃-C₀)-Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe $(C_1\text{-}C_4)\text{-}Alkyl$, Hydroxy und Amino substituiert sein kann. Bevorzugt steht R^2 für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl-S(O)_{m⁻}, R⁵R⁶N und Aryl substituiert sein kann, oder für (C₃-C₉)-Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann. Besonders bevorzugt ist es, wenn R¹ für 20 (C_1-C_8) -Alkyl oder (C_3-C_9) -Cycloalkyl steht und R^2 für Wasserstoff steht oder wenn R¹ und R² für gleiches oder verschiedenes (C₁-C₃)-Alkyl stehen, wobei alle Reste unsubstituiert oder wie angegeben substituiert sein können. Ganz besonders bevorzugt ist, wenn R1 für (C3-C9)-Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, steht, und R^2 für Wasserstoff steht. Wenn R^1 für (C_3-C_9) -Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, oder für den Rest eines 5-gliedrigen, 6-gliedrigen oder 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes, der ein oder zwei gleiche oder verschiedene Hetero-Ringglieder aus der Reihe O, NR⁷ und S(O)_m enthält und der durch einen oder mehrere gleiche oder

20

25

30

verschiedene Substituenten aus der Reihe (C_1 - C_4)-Alkyl und Aryl-(C_1 - C_4)-alkyl-substituiert sein kann, steht, dann steht R^2 bevorzugt für Wasserstoff. Ein für R^1 oder R^2 stehender Alkylrest ist bevorzugt ein unsubstituierter oder substituierter (C_1 - C_4)-Alkylrest. Ein für R^1 oder R^2 stehender (C_3 - C_9)-Cycloalkylrest ist bevorzugt ein unsubstituierter oder substituierter (C_3 - C_7)-Cycloalkylrest.

Neben den vorstehend genannten bevorzugten Bedeutungen von R¹ und R² ist es weiterhin bevorzugt, wenn die Gruppe R¹R²N für einen über ein Ringstickstoffatom gebundenen Rest eines 5-gliedrigen, 6-gliedrigen oder 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes steht, der neben dem die Reste R¹ und R² tragenden Stickstoffatom als weiteres Hetero-Ringglied noch ein Sauerstoffatom, eine Gruppe S(O)_m oder ein einen Rest R¹ tragendes Stickstoffatom enthalten kann und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, R³R³N, Hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl und R³R³N-CO- substituiert sein kann. Ein für R¹R²N stehender Rest eines heterocyclischen Ringes leitet sich bevorzugt von einem 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen gesättigen heterocyclischen Ring ab, besonders bevorzugt vom Piperidin, Morpholin, Thiomorpholin (und seinem S-Oxid und S,S-Dioxid) oder Piperazin, die alle wie angegeben substituiert sein können, ganz besonders bevorzugt vom unsubstituierten Piperidin, Morpholin oder Thiomorpholin (und seinem S-Oxid und S,S-Dioxid) oder vom N-Methylpiperazin.

Die für R^3 stehende Arylgruppe steht bevorzugt für unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl, besonders bevorzugt für substituiertes Phenyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, das durch einen oder zwei der oben für Aryl angegebenen Substituenten substituiert ist. Speziell bevorzugt steht R^3 für Phenyl, das durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen und (C_1-C_4) -Alkyl substituiert ist, darüber hinaus bevorzugt für Phenyl, das durch Chlor oder Methyl substituiert ist. Der Substituent in einer für R^3 stehenden einfach substituierten Phenylgruppe steht bevorzugt in der para-Position.

R⁴ steht bevorzugt für (C₂-C₅)-Alkyl, Trifluormethyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl, besonders bevorzugt für geradkettiges oder verzweigtes (C₃-C₄)-Alkyl, zum Beispiel n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl oder tert-Butyl.

Aryl steht bevorzugt für Phenyl oder 5-gliedriges oder 6-gliedriges monocyclisches Heteroaryl mit einem oder zwei, insbesondere einem Heteroatom aus der Reihe N, O und S, die wie angegeben substituiert sein können, besonders bevorzugt für unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Pyridyl, Thienyl oder Furyl, ganz besonders bevorzugt für unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Pyridyl.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, in denen einer oder mehrere der darin enthaltenen Reste bevorzugte Bedeutungen haben, wobei alle Kombinationen von bevorzugten Substituentendefinitionen Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind. Auch von allen bevorzugten Verbindungen der Formel I umfaßt die vorliegende Erfindung alle ihre stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, die im folgenden erläutert sind und nach denen die erfindungsgemäßen Verbindungen erhältlich sind. Die Herstellung der Verbindungen der Formel I kann erfolgen, indem zunächst in an sich bekannter Weise ein Amidin der Formel II mit einem in der 3-Position einen Rest R⁴ tragenden 3-Oxopropionsäureeester der Formel III zu einem 4-Hydroxypyrimidin der Formel IV umgesetzt wird. R in der Formel III steht zum Beispiel für (C₁-C₄)-Alkyl wie Methyl oder Ethyl. Das Hydroxypyrimidin der Formel IV wird anschließend aktiviert, zum Beispiel durch Überführung in ein 4-Halogenpyrimidin. Beispielsweise läßt sich die Verbindung der Formel IV durch Umsetzung mit einem Phosphorhalogenid wie Phosphoroxychlorid in das 4-Chlorpyrimidin der Formel V überführen. Durch
Umsetzung der Verbindung der Formel V (oder eines anderen reaktiven Derivats des Hydroxypyrimidins) mit dem gewünschten Amin der Formel VI wird dann unter

Austausch des Chlors gegen die Aminogruppe die erfindungsgemäße Verbindung der Formel I erhalten. Geeignete Lösungsmittel für diese Austauschreaktion sind zum Beispiel Wasser, Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie Dimethylformamid (DMF) oder N-Methylpyrrolidon (NMP), oder Kohlenwasserstoffe oder halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Chlorbenzol oder Dichlorbenzol.

Die Umsetzungen zur Synthese der Verbindungen der Formel I können in einem weiten Temperaturbereich durchgeführt werden. Bevorzugt sind Reaktionstemperaturen von 20°C bis 150°C. Die Umsetzungen können durch Zusatz von geeigneten Basen wie zum Beispiel Natriumbicarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumalkoholaten, Triethylamin oder Pyridin beschleunigt werden, im ersten und im letzten Schritt zusätzlich auch durch einen Überschuß an Amidin der Formel II bzw. Amin der Formel VI. An Stelle der freien Amidine der Formel II können auch die entsprechenden Amidiniumsalze eingesetzt werden. In diesem Falle ist es besonders günstig, den ersten Schritt unter Zusatz von Basen durchzuführen. Die Zwischenstufen der Formel IV und V und die Endverbindungen

der Formel I können aus dem jeweiligen Reaktionsgemisch nach gängigen Verfahren wie Kristallisation, Sublimation, Chromatographie oder Destillation abgetrennt und gewünschtenfalls gereinigt werden, je nach den Umständen des Einzelfalles können die Zwischenstufen aber auch ohne Zwischenisolierung weiter umgesetzt werden. In den erhaltenen Verbindungen können zudem funktionelle Gruppen umgewandelt werden. Beispielsweise können Thioethergruppierungen durch Oxidation mit einer Peroxyverbindung wie 3-Chlorperbenzoesäure oder Monoperoxyphthalsäure oder Wasserstoffperoxid in Sulfone oder Sulfoxide umgewandelt werden, oder es können Carbonsäureestergruppen zu den

Alle Reaktionen zur Synthese der Verbindungen der Formel I sind dem Fachmann an sich wohlbekannt und können unter Standardbedingungen nach oder analog zu Literaturvorschriften durchgeführt werden, wie sie zum Beispiel in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Thieme-Verlag, Stuttgart, oder Organic 15 Reactions, John Wiley & Sons, New York, beschrieben sind. Je nach den Gegebenheiten des Einzelfalls kann es bei der Synthese der Verbindungen der Formel I zur Vermeidung von Nebenreaktionen auch vorteilhaft oder notwendig sein, bestimmte funktionelle Gruppen vorübergehend durch die Einführung von Schutzgruppen zu blockieren und später dann wieder freizusetzen oder funktionelle Gruppen zunächst in Form von Vorstufen einzusetzen, aus denen in einem späteren Schritt dann die gewünschte funktionelle Gruppe erzeugt wird. Solche Synthesestrategien und die für den Einzelfall geeigneten Schutzgruppen oder Vorstufen sind dem Fachmann bekannt. Die Ausgangsamidine der Formel II oder deren Salze, die Oxoester der Formel III und die Amine der Formel VI sind kommerziell erhältlich oder können nach oder analog zu bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I bewirken über die Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase (sGC) eine Erhöhung der cGMP-Konzentration und sind deshalb wertvolle Agenzien zur Therapie und Prophylaxe von Krankheiten, die

mit einem niedrigen oder erniedrigten cGMP-Spiegel verbunden sind oder durch einen solchen verursacht werden oder zu deren Therapie oder Prophylaxe eine Erhöhung des vorhandenen cGMP-Spiegels angestrebt wird. Die Aktivierung der sGC durch die Verbindungen der Formel I kann zum Beispiel in dem unten beschriebenen Aktivitätsassay untersucht werden.

Krankheiten und pathologische Zustände, die mit einem niedrigen cGMP-Spiegel verbunden sind oder bei denen eine Erhöhung des cGMP-Spiegels angestrebt wird und zu deren Therapie und Prophylaxe Verbindungen der Formel I eingesetzt werden können, sind zum Beispiel Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie endotheliale Dysfunktion, diastolische Dysfunktion, Atherosklerose, Bluthochdruck, stabile und instabile Angina pectoris, Thrombosen, Restenosen, Myocardinfarkt, Schlaganfälle, Herzinsuffizienz oder Pulmonalhypertonie, oder zum Beispiel erektile Dysfunktion, Asthma bronchiale, chronische Niereninsuffizienz und Diabetes. Verbindungen der Formel I können darüber hinaus eingesetzt werden bei Leberzirrhose sowie zur Verbesserung einer eingeschränkten Lernfähigkeit oder Gedächtnisleistung.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können somit am Tier, bevorzugt am Säugetier, und insbesondere am Menschen als

20 Arzneimittel für sich allein, in Mischungen untereinander oder in Form von pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher auch die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze zur Verwendung als Arzneimittel, ihre Verwendung zur Normalisierung eines gestörten cGMP-Haushalts und insbesondere ihre

25 Verwendung in der Therapie und Prophylaxe der oben genannten Krankheitsbilder, sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Medikamenten dafür. Weiterhin sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung pharmazeutische Präparate (oder pharmazeutische Zusammensetzungen), die eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon als aktiven Bestandteil und einen pharmazeutisch verträglichen Träger, das heißt

einen oder mehrere übliche pharmazeutisch verträgliche Trägerstoffe und/oder Hilfsstoffe (oder Zusatzstoffe), enthalten.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können oral, zum Beispiel in Form von Pillen,
Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Granulaten, Hart- und Weichgelatinekapseln,
wäßrigen, alkoholischen oder öligen Lösungen, Sirupen, Emulsionen oder
Suspensionen, oder rektal, zum Beispiel in Form von Suppositorien, verabreicht
werden. Die Verabreichung kann aber auch parenteral erfolgen, zum Beispiel
subkutan, intramuskulär oder intravenös in Form von Injektionslösungen oder
Infusionslösungen. Weitere in Betracht kommende Applikationsformen sind zum
Beispiel die perkutane oder topische Applikation, zum Beispiel in Form von Salben,
Tinkturen, Sprays oder transdermalen therapeutischen Systemen, oder die
inhalative Applikation in Form von Nasalsprays oder Aerosolmischungen, oder zum
Beispiel Mikrokapseln, Implantate oder Rods. Die bevorzugte Applikationsform hängt
zum Beispiel von der zu behandelnden Krankheit und ihrer Stärke ab.

Die pharmazeutischen Präparate enthalten normalerweise 0.2 bis 500 mg, vorzugsweise 1 bis 200 mg, Wirkstoff der Formel I und/oder dessen physiologisch verträgliche Salze, je nach der Art des Präparats und der vorgesehenen

Verwendung kann die Menge des enthaltenen Wirkstoffs aber auch größer sein. Die Herstellung der pharmazeutischen Präparate kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Dazu werden ein oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zusammen mit einem oder mehreren festen oder flüssigen galenischen Trägerstoffen und/oder Hilfsstoffen und, wenn gewünscht, in Kombination mit anderen Arzneimittelwirkstoffen mit therapeutischer oder prophylaktischer Wirkung in eine geeignete Verabreichungsform bzw.

Dosierungsform gebracht, die dann als Arzneimittel in der Humanmedizin oder Veterinärmedizin verwendet werden kann. Die pharmazeutischen Präparate enthalten normalerweise 0.5 bis 90 Gewichtsprozent der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze.

Für die Herstellung beispielsweise von Pillen, Tabletten, Dragees und Hartgelatinekapseln kann man Lactose, Stärke, zum Beispiel Maisstärke, oder Stärkederivate, Talk, Stearinsäure oder deren Salze, etc. verwenden. Trägerstoffe für Weichgelatinekapseln und Suppositorien sind zum Beispiel Fette, Wachse, halbfeste und flüssige Polyole, natürliche oder gehärtete Öle etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Lösungen, zum Beispiel Injektionslösungen, oder von Emulsionen oder Sirupen eignen sich beispielsweise Wasser, physiologische Kochsalzlösung, Alkohole wie Ethanol, Glycerin, Polyole, Saccharose, Invertzucker, Glucose, Mannit, pflanzliche Öle etc. Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können auch lyophilisiert werden und die erhaltenen Lyophilisate zum Beispiel zur Herstellung von Injektionspräparaten oder Infusionspräparaten verwendet werden. Als Trägerstoffe für Mikrokapseln, Implantate oder Rods eignen sich zum Beispiel Mischpolymerisate aus Glykolsäure und Milchsäure.

15

Die pharmazeutischen Präparate können neben den Wirkstoffen und Trägerstoffen noch übliche Hilfsstoffe oder Zusatzstoffe enthalten, zum Beispiel Füllstoffe, Spreng-, Binde-, Gleit-, Netz-, Stabilisierungs-, Emulgier-, Dispergier-, Konservierungs-, Süß-, Färbe-, Geschmacks-, Aromatisierungs-, Dickungs-, Verdünnungsmittel, Puffersubstanzen, Lösungsmittel, Lösungsvermittler, Mittel zur Erzielung eines Depoteffekts, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Überzugsmittel oder Antioxidantien.

Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salze davon hängt vom Einzelfall ab und ist wie üblich für eine optimale Wirkung den individuellen Gegebenheiten anzupassen. So hängt sie ab von der Art und Stärke der zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Menschen oder Tieres, von der Wirkstärke und Wirkdauer der eingesetzten Verbindungen, davon, ob akut oder chronisch therapiert wird oder Prophylaxe betrieben wird, oder davon, ob neben Verbindungen der Formel I weitere Wirkstoffe verabreicht werden.

Im allgemeinen ist eine Tagesdosis von etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0.1 bis 10 mg/kg, insbesondere 0.3 bis 5 mg/kg (jeweils mg pro kg Körpergewicht) bei Verabreichung an einen ca. 75 kg schweren Erwachsenen zur Erzielung der angestrebten Wirkung angemessen. Die Tagesdosis kann in einer Einzeldosis verabreicht werden oder, insbesondere bei der Applikation größerer Mengen, in mehrere, zum Beispiel zwei, drei oder vier Einzeldosen aufgeteilt werden. Gegebenenfalls kann es, je nach individuellem Verhalten, erforderlich werden, von der angegebenen Tagesdosis nach oben oder nach unten abzuweichen.

Die Verbindungen der Formel I aktivieren die lösliche Guanylatcyclase. Aufgrund dieser Eigenschaft können sie außer als Arzneimittelwirkstoffe in der Humanmedizin und Veterinärmedizin auch als wissenschaftliches Tool oder als Hilfsmittel für biochemische Untersuchungen eingesetzt werden, bei denen eine derartige Beeinflussung der Guanylatcyclase beabsichtigt ist, sowie für diagnostische Zwecke, zum Beispiel in der in vitro-Diagnostik von Zellproben oder Gewebsproben. Ferner können die Verbindungen der Formel I und ihre Salze, wie bereits oben erwähnt, als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe dienen.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie einzuschränken.

20

Beispiele

Beispiel 1

25 2-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxy-6-isopropyl-pyrimidin
Eine Mischung aus 19.1 g 4-Chlorbenzamidin-hydrochlorid, 15.8 g 4-Methyl-3-oxopentansäureethylester, 11.2 g Kalium-tert-butylat und 200 ml Ethanol wurde 2
Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Feststoff abgesaugt, mit Wasser und mit wenig Ethanol gewaschen und im Vakuum
30 bei 40°C getrocknet. Ausbeute: 12.5 g.

Schmp.: 164°C

Analog wurden hergestellt:

Beispiel 2

5 2-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxy-6-trifluormethyl-pyrimidin; Schmp.: 258°C

Beispiel 3

2-(4-Chlorphenyl)-6-tert-butyl-4-hydroxy-pyrimidin; Schmp.: 193°C

10 Beispiel 4

2-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxy-6-phenyl-pyrimidin; Schmp.: 306°C

Beispiel 5

2-(4-Methylphenyl)-4-hydroxy-6-isopropyl-pyrimidin; Schmp.: 164°C

15

Beispiel 6

2-(3,5-Dichlorphenyl)-4-hydroxy-6-isopropyl-pyrimidin; Schmp.: 203°C

Beispiel 7

20 2-(4-Aminocarbonyl-phenyl)-4-hydroxy-6-isopropyl-pyrimidin; Schmp.: 294°C

Beispiel 8

4-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-6-isopropyl-pyrimidin

Die Mischung aus 12 g 2-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxy-6-isopropyl-pyrimidin und 35 ml
Phosphoroxychlorid wurde 3 Stunden unter Rühren auf 90°C erhitzt. Der größte Teil
des Phosphoroxychloridüberschusses wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand
wurde auf 100 ml Eiswasser gegeben und verrührt. Der sich bildende feste weiße
Niederschlag wurde abgesaugt und im Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet.
Ausbeute: 11.4 g.

30 Schmp.: 74°C

Analog wurden hergestellt:

Beispiel 9

4-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-6-trifluormethyl-pyrimidin; Schmp.: 76°C

5

Beispiel 10

4-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-6-tert-butyl-pyrimidin; Schmp.: 93°C

Beispiel 11

10 4-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-6-phenyl-pyrimidin; Schmp.: 127°C

Beispiel 12

4-Chlor-2-(4-methylphenyl)-6-isopropyl-pyrimidin; Schmp.: Öl

15 Beispiel 13

4-Chlor-2-(3,5-dichlorphenyl)-6-isopropyl-pyrimidin; Schmp.: 59°C

Beispiel 14

4-Chlor-2-(4-cyanphenyl)-6-isopropyl-pyrimidin vom Schmp. 114°C wurde in analoger Reaktion ausgehend von 2-(4-Aminocarbonylphenyl)-4-hydroxy-6-isopropyl-pyrimidin erhalten.

Beispiel 15

2-(4-Chlorphenyl)-6-isopropyl-4-((2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-4-yl)-amino)-

25 pyrimidin-dihydrochlorid

Eine Mischung aus 534 mg 4-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-6-isopropyl-pyrimidin und 1.8 g 4-Amino-2,2,6,6-tetramethyl-piperidin wurde 2 Stunden unter Rühren auf 150°C erhitzt. Nach dem Erkalten wurden 20 ml Wasser zugefügt und die Mischung bei Raumtemperatur gerührt. Der weiße Niederschlag wurde abgesaugt, im Vakuum

30 getrocknet und in 20 ml Ethylacetat aufgenommen. Durch Zusatz von

Chlorwasserstoff wurde die Titelverbindung gefällt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 0.8 g.

Schmp.: 359°C

5 Beispiel 16

2-(4-Chlorphenyl)-6-isopropyl-4-morpholino-pyrimidin
 Eine Mischung aus 267 mg 4-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-6-isopropyl-pyrimidin und 522 mg Morpholin wurde 2 Stunden auf 130°C erhitzt. Nach dem Erkalten wurden 20 ml
 Wasser zugefügt, die Mischung gerührt, der Feststoff abgesaugt und im Vakuum bei
 50°C getrocknet. Ausbeute: 0.28 g.

Schmp.: 123°C

Analog den Beispielen 15 und 16 wurden die folgenden Verbindungen der Formel I hergestellt. Wenn in der Spalte "Schmp." eine Säure angegeben ist, wurde die Verbindung in Form des Säureadditionssalzes mit der angegebenen Säure erhalten. Die Angabe "2HCI" bedeutet, daß die Verbindung als Dihydrochlorid erhalten wurde.

Bsp. Nr.	R⁴	R ³	R¹R²N	Schmp. (°C)
17	CF₃	4-Chior- phenyl	(3-Phenyl-propyl)-amino	Öl
18	CF ₃	4-Chlor- phenyl	(2-Ethylthio-ethyl)-amino	114 (HCI)
19	CF ₃	4-Chlor- phenyl	(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-amino	128 (2HCI)
20	CF ₃	4-Chlor- phenyl	4-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazino	119
21	Isopropyl	2-Pyridyl	Benzyl-amino	150
22	Isopropyl	2-Pyrazinyl	Thiomorpholino	107

Bsp. Nr.	R⁴ .	R ³	R ¹ R ² N	Schmp. (°C)
23	Isopropyl	4-Methyl- phenyl	(3-Methoxy-propyl)-amino	Öl -
24	Isopropyl	4-Methyl- phenyl	Cyclopentyl-amino	66
25	Isopropyl	4-Methyl- phenyl	(trans-4-Hydroxy-cyclohexyl)-amino	ÖI
26	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	(3-Methoxy-propyl)-amino	Öl
27	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	4-Methyl-piperazino	292 (2HCl)
28	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	Piperidino	75
29	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	Pyrrolidino	215 (HCI)
30	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	Thiomorpholino	215 (HCI)
31	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	(2-(3-Methoxy-phenyl)-ethyl)-amino	213 (HCI)
32	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	Butyl-amino	Öl
33	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	Di-ethyl-amino	Öl
34	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	Di-butyl-amino	165 (HCI)
35	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	Di-propyl-amino	176 (HCI)

Bsp. Nr.	R⁴	R³	R ¹ R ² N	Schmp.
36	isopropyl	4-Chlor- phenyl	Di-allyl-amino	118
37	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	Di-(2-methoxy-ethyl)-amino	127 (HCI)
38	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	Perhydroazepin-1-yl	68
39	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	Benzyl-amino	108
40	isopropyl	4-Chlor- phenyl	(2-Methoxy-ethyl)-amino	152 (HCI)
41	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	(2-Ethylmercapto-ethyl)-amino	148 (HCI)
42	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	(3-Morpholino-propyl)-amino	245 (2HCI)
43	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	N-(Ethyl)-N-(benzyl)-amino	ÖI
44	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	4-Aminocarbonyl-piperidino	189
45	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	1,3-Thiazolidin-3-yl	77
46	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	4-(Dimethylamino-sulfonyl)-piperazino	150
47	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	4-Benzyl-piperazino	265 (2HCI)
48	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	4-((Isopropylamino-carbonyl)-methyl)- piperazino	133
49	tert-Butyl	4-Chlor- phenyl	4-Methyl-piperazino	122

Bsp. Nr.	R⁴	R³	R ¹ R ² N	Schmp.
50	tert-Butyl	4-Chlor- phenyl	(2-Methoxy-ethyl)-amino	94
51	tert-Butyl	4-Chlor- phenyl	(3-Pyridyl-methyl)-amino	143
52	tert-Butyl	4-Chlor- phenyl	Morpholino	136
53	tert-Butyl	4-Chlor- phenyl	4-(Dimethylamino-sulfonyl)-piperazino	168
54	tert-Butyl	4-Chlor- phenyl	(2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-4-yl)-amino	142
55	Phenyl	4-Chlor- phenyl	Morpholino	193
56	Phenyl	4-Chlor- phenyl	4-Methyl-piperazino	167
57	Phenyl	4-Chlor- phenyl	(3-Pyridyl-methyl)-amino	130
58	Phenyl	4-Chlor- phenyl	(3-(Imidazol-1-yl)-propyl)-amino	154
59	Phenyl	4-Chlor- phenyl	(2-(3-Methoxy-phenyl)-ethyl)-amino	103 (HCI)
60	Phenyl	4-Chlor- phenyl	4-Carboxy-1,3-thiazolidin-3-yl	113
61	Isopropyl	2-Thienyl	Pyrrolidino	74
62	Isopropyl	2-Thienyl	cis-2,6-Dimethyl-morpholino	103
63	Phenyl	4-Chlor- phenyl	Di-ethyl-amino	132
64	Phenyl	4-Chlor- phenyl	Butyl-amino	95 (HCI)

Bsp. Nr.	R ⁴	R ³	R ¹ R ² N	Schmp.
65	Phenyl	4-Chlor- phenyl	Thiomorpholino	175
66	tert-Butyl	4-Chior- phenyl	Thiomorpholino	119
67	Isopropyl	4-Pyridyl	Butyl-amino	101
68	Isopropyl	4-Pyridyl	(3-Phenyl-propyl)-amino	Harz
69	Phenyl	4-Chlor- phenyl	Di-propyl-amino	72
70 .	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	Cyclopropyl-amino	ÖI
71	CF ₃	4-Chlor- phenyl	(3-Pyridyl-methyl)-amino	181
72	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	3,3-Dimethyl-piperidino	Öl
73	CF ₃	4-Chlor- phenyl	4-Methyl-piperazino	108
74	CF ₃	4-Chlor- phenyl	Morpholino	184
75	tert-Butyl	4-Chlor- phenyl	Perhydroazepin-1-yl	151
76	tert-Butyl	4-Chlor- phenyl	4-Aminocarbonyl-piperidino	164
77	Isopropyl	3,5-Dichlor- phenyl	(trans-4-Hydroxy-cyclohexyl)-amino	174
78	Isopropyl	3,5-Dichlor- phenyl	(2-Hydroxy-ethyl)-amino	88
79	Isopropyl	3,5-Dichlor- phenyl	Butyl-amino	190 (HCI)

Bsp. Nr.	R ⁴	R³	R¹R²N	Schmp.
80	Isopropyl	3,5-Dichlor- phenyl	Di-ethyl-amino	Öl
81	Isopropyl	3,5-Dichlor- phenyl	Morpholino	138
82	Isopropyl	3,5-Dichlor- phenyl	Thiomorpholino	130
83	Isopropyl	3,5-Dichlor- phenyl	4-Methyl-piperazino	123
84	Isopropyl	3,5-Dichlor- phenyl	Di-propyl-amino	ÖI
85	Isopropyl	4-Methyl- phenyl	Di-propyl-amino	Öl
86	Isopropyl	4-Methyl- phenyl	Di-ethyl-amino	180 (HCI)
87	isopropyl	4-Methyl- phenyl	(3-Hydroxy-propyl)-amino	86
88	Isopropyl	4-Methyl- phenyl	Butyl-amino	Öl
89	Isopropyl	4-Methyl- phenyl	Morpholino	95
90	Isopropyl	4-Methyl- phenyl	Thiomorpholino	107
91	Isopropyl	4-Methyl- phenyl	4-Methyl-piperazino	70
92	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	N-(Ethyl)-N-(butyl)-amino	ÖI
93	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	N-(Methyl)-N-(butyl)-amino	ÖI

Bsp. Nr.	R⁴	R³	R ¹ R ² N	Schmp.
94	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	4-(2-Pyridyl)-piperazino	166
95	CF ₃	4-Chlor- phenyl	4-(2-Pyridyl)-piperazino	174
96	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	cis/trans-2,6-Dimethyl-morpholino	ÖI
97	Isopropyl	4-Methyl- phenyl	cis-2,6-Dimethyl-morpholino	Öl
98	Isopropyl	4-Methyl- phenyl	Di-(2-methoxy-ethyl)-amino	ÖI
99	Isopropyl	4-Methyl- phenyl	4-Aminocarbonyl-piperidino	192
100	Isopropyl	4-Methyl- phenyl	Pernydroazepin-1-yl	Öl
101	tert-Butyl	4-Chlor- phenyl	cis-2,6-Dimethyl-morpholino	117
102	tert-Butyl	4-Chlor- phenyl	(3-Methoxy-propyl)-amino	Öl
103	tert-Butyl	4-Chlor- phenyl	Di-(2-methoxy-ethyl)-amino	Öl
104	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	cis-2,6-Dimethyl-morpholino	114
105	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	(2-Diisopropylamino-ethyl)-amino	219 (2HCl)
106	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	4-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazino	227 (2HCI)
107	Isopropyi	4-Chlor- phenyl	(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-amino	250 (2HCI)

Bsp. Nr.	R⁴	R ³	R ¹ R ² N	Schmp.
108	Phenyl	4-Chlor- phenyl	cis/trans-2,6-Dimethyl-morpholino	187
109	Phenyl	4-Chlor-	(3-Methoxy-propyl)-amino	ÖI
110	Phenyl	4-Chlor- phenyl	Di-(2-methoxy-ethyl)-amino	ÖI
111	Phenyl	4-Chlor- phenyl	4-Aminocarbonyl-piperidino	204
112	Phenyl	4-Chlor- phenyl	Perhydroazepin-1-yl	126
113	Isopropyl	4-Cyan- phenyl	(4-Hydroxy-butyl)-amino	93
114.	Isopropyl	4-Cyan- phenyl	(3-Methoxy-propyl)-amino	70
115	Isopropyl	4-Cyan- phenyl	Butyl-amino	89
116	Isopropyl	4-Cyan- phenyl	Cyclopentyl-amino	141
117	Isopropyl	4-Cyan- phenyl	(4-Hydroxy-cyclohexyl)-amino	101
118	Isopropyl	4-Cyan- phenyl	(3-Pyridyl-methyl)-amino	149
119	Isopropyl	4-Cyan- phenyl	Di-propyl-amino	80
120	Isopropyl	4-Cyan- phenyl	Perhydroazepin-1-yl	117
121	Isopropyl	4-Cyan- phenyl	Morpholino	224

Bsp. Nr.	R⁴	R³	R ¹ R ² N	Schmp. (°C)
122	Isopropyl	4-Cyan- phenyl	4-Methyl-piperazino	152
123	Isopropyl	2-Methyl- thiazol-4-yl	Di-propyl-amino	Öl
124	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	Cyclopentyl-amino	82
125	isopropyl	4-Chlor- phenyl	(trans-4-Hydroxy-cyclohexyl)-amino	138
126	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	(trans-4-Amino-cyclohexyl)-amino	128
127	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	(cis/trans-4-Hydroxy-cyclohexyl)- amino	ÖI
128	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	(4-Methyl-cyclohexyl)-amino	ÖI
129	isopropyl	4-Chlor- phenyl	N-(Cyclohexyl)-N-(methyl)-amino	88
130	Isopropyl	4-Chlor-	(2-Isopropyl-5-methyl-cyclohexyl)-amino	ÖI
131	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	(trans-2-Hydroxy-cyclohexyl)-amino	ÖI
132	tert-Butyl	4-Chlor-	Cyclopentyl-amino	89
133	tert-Butyl	4-Chlor- phenyl	(trans-4-Hydroxy-cyclohexyl)-amino	173
134	CF ₃	4-Chlor- phenyl	Cyclopentyl-amino	99
135	Phenyl	4-Chlor- phenyl	(trans-4-Hydroxy-cyclohexyl)-amino	95

Bsp. Nr.	R⁴	R³	R ¹ R ² N	Schmp.
136	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	4-Hydroxy-piperidino	121
137	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	(4-Hydroxy-butyl)-amino	ÖI
138	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	(Benzimidazol-2-yl-methyl)-amino	112
139	Isopropyl	4-Chlor-	Cyclobutyl-amino	70
140	Isopropyl	phenyl	Cyclononyl-amino	Öl
141	Isopropyl	phenyl 4-Chlor-	3-Diethylaminocarbonyl-piperidino	Öl
142	Isopropyl	phenyl 4-Chlor-	((R)-1-Phenyl-ethyl)-amino	Öl
143	Isopropyl	phenyl 4-Chlor- phenyl	((S)-1-Phenyl-ethyl)-amino	ÖI

Beispiel 144

2-(4-Chlorphenyl)-6-isopropyl-4-(1-oxo-thiomorpholino)-pyrimidin

- 5 0.25 g 2-(4-Chlorphenyl)-6-isopropyl-4-thiomorpholino-pyrimidin wurden in 1 ml Eisessig gelöst und mit 0.068 ml einer 35 %igen Wasserstoffperoxidiösung versetzt. Nach 2 Stunden wurde mit 20 ml Wasser verdünnt und das Produkt mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatphase wurde zweimal mit 10 ml Wasser ausgeschüttelt und die organische Phase nach dem Trocknen über Natriumsulfat eingeengt. Der
- 10 Rückstand wurde aus Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute: 0.18 g.

Schmp.: 171°C

Analog wurden die folgenden Sulfoxide und Sulfone hergestellt:

Beispiel 145

5 2-(4-Chlorphenyl)-6-isopropyl-4-(1,1-dioxo-thiomorpholino)-pyrimidin; Schmp.: 226°C

Beispiel 146

2-(4-Chlorphenyl)-6-isopropyl-4-(1-oxo-1,3-thiazolidin-1-yl)-pyrimidin; Schmp.:

10 128°C

Beispiel 147

2-(4-Chlorphenyl)-4-((2-ethylsulfinyl-ethyl)-amino)-6-isopropyl-pyrimidin; Schmp.: 103°C

15

Beispiel 148

6-Isopropyl-2-(4-methylphenyl)-4-(1-oxo-thiomorpholino)-pyrimidin; Schmp.: 152°C

Beispiel 149

20 2-(3,5-Dichlor-phenyl)-6-isopropyl-4-(1-oxo-thiomorpholino)-pyrimidin; Schmp.: 187°C

Pharmakologische Untersuchungen

25

Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase

Die Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase (sGC), die die Umwandlung von Guanosintriphosphat (GTP) in cyclisches Guanosinmonophosphat (cGMP) und Pyrophosphat katalysiert, durch die erfindungsgemäßen Verbindungen wurde mit Hilfe eines Enzym-Immuno-Assays (EIA) der Firma Amersham quantifiziert. Dazu

wurden die Prüfsubstanzen zunächst mit sGC in Mikrotiterplatten inkubiert und dann die Menge des entstandenen cGMP bestimmt.

Die eingesetzte sGC war aus Rinderlunge isoliert worden (siehe Methods in Enzymology, Band 195, S. 377). Die Testlösungen (100 µl pro well) enthielten 50 mM Triethanolamin(TEA)-Puffer (pH 7.5), 3 mM MgCl₂, 3 mM reduziertes Glutathion (GSH), 0.1 mM GTP, 1 mM 3-Isobutyl-1-methylxanthin (IBMX), geeignet verdünnte Enzymlösung sowie die Prüfsubstanz bzw. bei den Kontrollversuchen Lösungsmittel. Die Prüfsubstanzen wurden in Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und die Lösung mit DMSO/Wasser verdünnt, so daß die Endkonzentration c an Prüfsubstanz im Testansatz 50 µM betrug. Die DMSO-Konzentration im Testansatz betrug 5 % (v/v). Die Reaktion wurde durch Zugabe der sGC gestartet. Der Reaktionsmix wurde für 15 bis 20 Minuten bei 37°C inkubiert und dann durch Eiskühlung und Zugabe des Stop-Reagenz (50 mM EDTA, pH 8.0) gestoppt. Ein Aliquot von 50 µl wurde entnommen und zur Bestimmung des cGMP-Gehaltes mit dem Acetylierungs-Protokoll des Amersham-cGMP-EIA-Kits eingesetzt. Die Absorption der Proben wurde bei 450 nm (Referenz Wellenlänge 620 nm) in einem Mikrotiterplatten-Lesegerät gemessen. Die cGMP-Konzentration wurde über eine Eichkurve ermittelt, die unter denselben Versuchsbedingungen erhalten wurde. Die Aktivierung der sGC 20 durch eine Prüfsubstanz wird angegeben als n-fache Stimulation der basalen Enzymaktivität, die bei den Kontrollversuchen (mit Lösungsmittel statt Prüfsubstanz) gefunden wurde (berechnet nach der Formel

n-fache Stimulierung = $[cGMP]_{Prüfsubstanz} / [cGMP]_{Kontrolle}$).

25 Es wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Verbindung des

n-fache Stimulation

Beispiels Nr.

bei $c = 50 \mu M$

Verbindung des	n-fache Stimulation
Beispiels Nr.	bei c = 50 μM
·	
25	28
29	>4
30	>4
32	>4
33	>16
34	>4
35	>16
36	>8
38	>8
43	>4
44	>4
45	>4
52	>8
63	>8
66	>4
69	>4
77	30
79	>4
80	>16
81	>4
82	>4
84	>16
85	>16
86	>16
88	>8
89	>8
90	>16

Verbindung des Beispiels Nr.	n-fache Stimulation bei c = 50 µM
97	>16
98	>8
99	>4
100	>8
112	>8
124	>16
125	32
133	>16
. 137	>16

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,

5

$$R^1$$
 R^2 R^3 R^4

in der

R¹ für (C₁-C₀)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl-S(O)_m-, R⁵R⁶N und Aryl substituiert sein kann, (C₃-C໑)-Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, oder den Rest eines 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes, der ein oder zwei gleiche oder verschiedene Hetero-Ringglieder aus der Reihe O, NR² und S(O)_m enthält und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl und Aryl-(C₁-C₄)-alkyl- substituiert sein kann, steht;

und

25

 R^2 für Wasserstoff, (C_1 - C_8)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy, (C_1 - C_4)-Alkoxy, (C_1 - C_4)-Alkyl- $S(O)_m$ -, R^5R^6N und Aryl substituiert sein kann, (C_3 - C_9)-Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C_1 - C_4)-Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, oder den Rest eines 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes, der ein oder zwei gleiche oder verschiedene Hetero-Ringglieder aus der Reihe O, NR^7 und $S(O)_m$ enthält und der

durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C_1-C_4) -Alkyl und Aryl- (C_1-C_4) -alkyl- substituiert sein kann, steht; oder

R¹R²N für einen über ein Ringstickstoffatom gebundenen Rest eines 5-gliedrigen bis
7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes steht, der neben dem die Reste R¹
und R² tragenden Stickstoffatom ein weiteres Hetero-Ringglied aus der Reihe O,
NR³ und S(O)_m enthalten kann und der durch einen oder mehrere gleiche oder
verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy,
R³R³N, Hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl und R³R³N-CO- substituiert sein
kann;

R3 für Aryl steht;

R⁴ für (C₂-C₅)-Alkyl, Trifluormethyl oder Aryl steht;

15

 R^5 und R^6 für gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Wasserstoff und (C_{1^-} C₄)-Alkyl stehen oder die Gruppe R^5R^6N für einen über ein Ringstickstoffatom gebundenen Rest eines 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ringes steht, der neben dem die Reste R^5 und R^6 tragenden Stickstoffatom als weiteres Hetero-Ringglied noch ein Sauerstoffatom, eine Gruppe $S(O)_m$ oder ein Stickstoffatom enthalten kann und der an Ringkohlenstoffatomen einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe ($C_{1^-}C_{4^-}$ Alkyl, Hydroxy und Amino tragen kann und an einem Ringstickstoffatom einen Rest R^7 tragen kann;

25

R⁷ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Aryl-(C₁-C₄)-alkyl-, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl-, Hydroxycarbonyl-(C₁-C₄)-alkyl-, ((C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl)-(C₁-C₄)-alkyl-, R⁸R⁹N-CO-(C₁-C₄)-alkyl-, R¹⁰-SO₂- oder Aryl steht, wobei R⁷ dann, wenn diese Gruppe an einem für R¹R²N stehenden Piperazinorest steht, nicht für carbocyclisches Aryl oder carbocyclisches Aryl-(C₁-C₄)-alkyl- stehen kann;

5

R⁸ und R⁹ für gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Wasserstoff und (C₁-C₄)-Alkyl stehen;

 R^{10} für (C₁-C₄)-Alkyl, Aryl oder R^8R^9N steht;

Aryl für Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl steht, die alle durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl, CF₃, NO₂, OH, -O-(C₁-C₄)-Alkyl, -O-(C₂-C₄)-Alkyl-O-(C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₂)-Alkylendioxy, NH₂, -NH-(C₁-C₄)-Alkyl, -N((C₁-C₄)-Alkyl)₂, -NH-CHO, -NH-CO-(C₁-C₄)-Alkyl, -CN, -CO-NH₂, -CO-NH-(C₁-C₄)-Alkyl, -CO-N((C₁-C₄)-Alkyl)₂, -CO-OH,

Heteroaryl für den Rest eines monocyclischen 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus oder eines bicyclischen 8-gliedrigen bis 10-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, die jeweils ein oder mehrere gleiche oder verschiedene Ringheteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten;

-CO-O-(C₁-C₄)-Alkyl, -CHO und -CO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können;

m für 0, 1 oder 2 steht;

- in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze,
- wobei Verbindungen der Formel I ausgeschlossen sind, in denen gleichzeitig R⁴ für tert-Butyl oder Trifluormethyl steht, R³ für Phenyl steht, das durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, OH, -O-R¹¹ und CF₃ substituiert sein kann, R¹R²N für R¹¹-NH-, (R¹¹)₂N- oder R¹²R¹³N-(CH₂)_P-NH-steht, p für 2 oder 3 steht, R¹¹ für gesättigtes unsubstituiertes (C₁-C₄)-Alkyl steht und R¹² und R¹³ für gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Wasserstoff und R¹¹ stehen oder die Gruppe R¹²R¹³N für einen über ein Ringstickstoffatom gebundenen Rest eines 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes steht, der neben dem die Reste R¹² und R¹³ tragenden Stickstoffatom als weiteres Hetero-

5

Ringglied noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder ein Stickstoffatom enthalten kann und der durch einen Arylrest oder durch einen Aryl-(C₁-C₄)-alkylrest substituiert sein kann, wobei die Arylgruppe durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, OH, -O-R¹¹ und CF₃ substituiert sein kann.

- 2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin R1 für (C1-C8)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl-S(O)_m-, R⁵R⁶N 10 und Aryl substituiert sein kann, oder für (C₃-C₉)-Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C1-C4)-Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, steht; und R² für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy, (C1-C4)-Alkoxy, (C1-C4)-Alkyl-S(O)_m-, R⁵R⁶N und Aryl substituiert sein kann, oder für (C₃-C₂)-Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, steht; oder R¹R²N für einen über ein Ringstickstoffatom gebundenen Rest eines 5-gliedrigen, 6gliedrigen oder 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes steht, der neben dem die Reste R¹ und R² tragenden Stickstoffatom als weiteres Hetero-Ringglied noch ein Sauerstoffatom, eine Gruppe S(O)_m oder ein einen Rest R⁷ tragendes Stickstoffatom enthalten kann und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C1-C4)-Alkyl, Hydroxy, (C1-C4)-Alkoxy, R⁸R⁹N, Hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl und R⁸R⁹N-CO- substituiert sein kann; in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.
 - 3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder 2, worin,

 R¹ für (C₁-C₄)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene

 Substituenten aus der Reihe Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl-S(O)_m-, R⁵R⁶N

20

und Aryl substituiert sein kann, oder für (C_3-C_9) -Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C_1-C_4) -Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, steht, und R^2 für Wasserstoff steht, oder R^1 und R^2 für gleiches oder verschiedenes (C_1-C_4) -Alkyl stehen, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkyl-S $(O)_m$ -, R^5R^6N und Aryl substituiert sein kann; in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.

- 4. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, worin R¹ für (C₃-C₃)-Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, steht, und R² für Wasserstoff steht; in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.
 - 5. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder 2, worin R¹R²N für einen unsubstituierten oder substituierten Rest aus der Reihe Piperidino, Morpholino, Thiomorpholino (und dessen S-Oxid und S,S-Dioxid) und Piperazino steht; in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.
- 6. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, worin R³ für substituiertes Phenyl steht; in allen ihren stereoisomeren Formen und
 25 Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen
 Salze.
- 7. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, worin R⁴ für (C₃-C₄)-Alkyl steht; in allen ihren stereoisomeren Formen und
 30 Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß ein 4-Hydroxypyrimidin der Formel IV aktiviert wird und dann mit einem Amin der Formel
5 VI umgesetzt wird,

wobei R¹, R¹, R³ und R⁴ die in den Ansprüchen 1 bis 7 angegebenen Bedeutungen 10 haben.

- 9. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zur Verwendung als Arzneimittel.
- 15 10. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet, daß es eine oder mehrere Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze und einen pharmazeutisch verträglichen Träger enthält.
- 20 11. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zur Verwendung als Aktivatoren der löslichen Guanylatcyclase.

12. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zur Verwendung in der Therapie oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, endothelialer Dysfunktion,
 5 diastolischer Dysfunktion, Atherosklerose, Bluthochdruck, Angina pectoris, Thrombosen, Restenosen, Myocardinfarkt, Schlaganfällen, Herzinsuffizienz, Pulmonalhypertonie, erektiler Dysfunktion, Asthma bronchiale, chronischer Niereninsuffizienz, Diabetes oder Leberzirrhose oder zur Verbesserung einer eingeschränkten Lernfähigkeit oder Gedächtnisleistung.

10

Inti Yonal Application No PCT/EP 99/05636

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D401/12 C07D401/04 C07D403/04 C07D417/04 C07D403/12 A61K31/505 A61K31/506 A61P9/10 A61P13/12 A61P11/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) CO7D A61K A61P IPC 7 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Relevant to claim No. Category * Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages P,A 1-12 DE 197 44 027 A (HOECHST MARION ROUSSEL DE GMBH) 8 April 1999 (1999-04-08) cited in the application the whole document P.A DE 197 56 388 A (HOECHST MARION ROUSSEL DE 1-12 GMBH) 24 June 1999 (1999-06-24) cited in the application the whole document P,A EP 0 908 456 A (HOECHST MARION ROUSSEL DE 1-12 GMBH) 14 April 1999 (1999-04-14) cited in the application the whole document -/--X Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex. Special categories of cited documents : "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance cited to understand the principle or theory underlying the E' earlier document but published on or after the international "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to filing date document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such docu-"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or ments, such combination being obvious to a person skilled in the art. document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed *&* document member of the same patent family Date of the actual completion of the international search Date of mailing of the international search report 25 November 1999 10/12/1999 Name and malling address of the ISA Authorized officer Ry address of the total European Patent (Blice, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3018 Scruton-Evans, I

1

Inte I const Application No PCT/EP 99/05636

.(Continu	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
ategory '	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to dam No.
•	EP 0 055 693 A (CIBA GEIGY AG) 7 July 1982 (1982-07-07) cited in the application examples 24-29	1-12
	EP 0 555 478 A (NIPPON SHINYAKU CO LTD) 18 August 1993 (1993-08-18) cited in the application the whole document	1-12
	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 18, no. 542 (C-1261), 17 October 1994 (1994-10-17) & JP 06 192252 A (NISSAN CHEM IND LTD), 12 July 1994 (1994-07-12) See all examples, in particular pages 9-13, Page 15/16,29/30,38-41 abstract	1-8
	DE 40 34 762 A (HOECHST AG) 7 May 1992 (1992-05-07) See table 1, Nr 1,4,6-11,14,45	1-8
	NIKOLAENKOVA E B ET AL: "Synthesis of 4,6-bis(1H,1,2,3-triazolyl)pyrimidines by the reaction of 4,6-diazido-2-(methoxyphenyl)pyrimidine with compounds containing a reactive methylene group" CHEM. HETEROCYCL. COMPD. (N. Y.) (CHCCAL,00093122);1998; VOL.33 (8); PP.968-972, XP002123827 Russian Academy of Sciences;Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch; novosibirsk; 630090; Russia (RU) See Compound Nr VIa	1-8
, ,Α	WO 98 37079 A (MORRISSEY MICHAEL M; PARADKAR VIDYADHAR MADHAV (US); DAVEY DAVID D) 27 August 1998 (1998-08-27) See Compounds of formula VIIb, VIIa the whole document	1-12

information on patent family members

into ional Application No PCT/EP 99/05636

	nt document search report		Publication date		atent family nember(s)	Publication date
DE 1	9744027	Α	08-04-1999	NONE		
DE 1	9756388	Α	24-06-1999	AU WO	2270899 A 9932460 A	12-07-1999 01-07-1999
EP O	908456	Α	14-04-1999	DE AU CA CN CZ PL	19744026 A 8791298 A 2249542 A 1214339 A 9803205 A 329042 A	08-04-1999 22-04-1999 06-04-1999 21-04-1999 14-04-1999
EP O	055693	A	07-07-1982	AT AU BBR CSDDEKSRLINV MNZ OH PT RSUS UY UV JPP JPP LZ ZA	32065 T 558710 B 7884081 A 37221 A 8108383 A 1220953 A 8109672 A 202798 A 3176621 A 571281 A,B, 508254 A 76379 A 64612 A 159209 A 5152 A 6720 E 199360 A 6972 A 19369 A 74181 B 83451 A 1482505 A 4493726 A 4674229 A 305881 A 30681 A 1634449 C 2053402 B 61246102 A 1417415 C 57131702 A 62025641 B 2607 R 8108852 A	15-02-1988 05-02-1987 01-07-1982 15-04-1985 13-10-1982 28-04-1987 15-08-1985 05-10-1983 25-02-1988 24-06-1982 01-11-1982 06-08-1984 30-09-1988 11-04-1987 10-10-1993 07-11-1985 11-04-1986 31-07-1983 02-04-1986 02-01-1982 04-01-1985 23-05-1989 15-01-1985 23-06-1987 30-04-1987 40-01-1992 16-11-1986 22-12-1987 14-08-1982 04-06-1987 25-03-1994 29-12-1982
EP 0	555478	A	18-08-1993	AU CA CN WO US	8405991 A 2090027 A 1059908 A 9204333 A 5589477 A	30-03-1992 01-03-1992 01-04-1992 19-03-1992 31-12-1996
JP 0	6192252	A	12-07-1994	NONE		
DE 4	034762	Α	07-05-1992	NONE		

	.nformation on patent family members			Application No 99/05636
Patent document cited in search report	Publication date	Patent fa membe	amily r(s)	Publication date
WO 9837079 A	27-08-1998	AU 61	74998 A	09-09-1998
		,		
·				
				•
•		•		
•		•		
	•		•	
· .				
•				
•				

inte ionales Aktenzeichen
PCT/FP 99/05636

PCT/EP 99/05636 A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES I PK 7 C07D401/12 C07D401/04 C07D403/04 C07D417/04 C07D403/12 A61K31/505 A61K31/506 A61P9/10 A61P13/12 A61P11/00 Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK **B. RECHERCHIERTE GEBIETE** Recherchierter Mindestprütstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) CO7D A61K A61P IPK 7 Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Kategorie* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Betr. Anspruch Nr. P,A 1 - 12DE 197 44 027 A (HOECHST MARION ROUSSEL DE GMBH) 8. April 1999 (1999-04-08) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument P.A DE 197 56 388 A (HOECHST MARION ROUSSEL DE 1-12 GMBH) 24. Juni 1999 (1999-06-24) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument P,A EP 0 908 456 A (HOECHST MARION ROUSSEL DE 1 - 12GMBH) 14. April 1999 (1999-04-14) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu Siehe Anhang Patentfamilie entnehmen T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen *A* Veröffentlichung, die den aligemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erlindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer T\u00e4tigkeit beruhend betrachtet werden Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheilegend ist "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen. Armeldedatum, aber nach *& * Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist Absendedatum des internationalen Recherchenberichts Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche 25. November 1999 10/12/1999 Bevollmächtigter Bediensteter Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2

1

NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni, Fax: (+31-70) 340-3016

Scruton-Evans, I

Inte ionales Aktenzeichen PCT/EP 99/05636

		PC 1/EF 99/	
	ING) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN	don Tollo	ote Apopulab Na
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommen	den telle	etr. Anspruch Nr.
A	EP 0 055 693 A (CIBA GEIGY AG) 7. Juli 1982 (1982-07-07) in der Anmeldung erwähnt Beispiele 24-29		1-12
A	EP 0 555 478 A (NIPPON SHINYAKU CO LTD) 18. August 1993 (1993-08-18) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument		1-12
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 18, no. 542 (C-1261), 17. Oktober 1994 (1994-10-17) & JP 06 192252 A (NISSAN CHEM IND LTD), 12. Juli 1994 (1994-07-12) siehe alle Beispiele, insbesondere Seiten 9-13, Seite 15/16,29/30,38-41 Zusammenfassung		1-8
X	DE 40 34 762 A (HOECHST AG) 7. Mai 1992 (1992-05-07) siehe Tabelle 1, Nr 1,4,6-11,14,45		1-8
X	NIKOLAENKOVA E B ET AL: "Synthesis of 4,6-bis(1H,1,2,3-triazolyl)pyrimidines by the reaction of 4,6-diazido-2-(methoxyphenyl)pyrimidine with compounds containing a reactive methylene group" CHEM. HETEROCYCL. COMPD. (N. Y.) (CHCCAL,00093122);1998; VOL.33 (8); PP.968-972, XP002123827 Russian Academy of Sciences;Novosibirsk		1-8
P,A	Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch; novosibirsk; 630090; Russia (RU) siehe Verbindung Nr VIa WO 98 37079 A (MORRISSEY MICHAEL M; PARADKAR VIDYADHAR MADHAV (US); DAVEY DAVID D) 27. August 1998 (1998-08-27) siehe Verbindungen der Formel VIIb, VIIa das ganze Dokument		1–12
•			
	·		•

1

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur seiben Patentfamilie gehören

Inte onales Aktenzeichen
PCT/EP 99/05636

	cherchenberich es Patentdokun		Datum der Veröffentlichung		itglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE	19744027	A	08-04-1999	KEIN	lE .	<u> </u>
DE	19756388	Α	24-06-1999	AU	2270899 A	12-07-1999
				WO WO	9932460 A	01-07-1999
EP (0908456	Α	14-04-1999	DE	19744026 A	08-04-1999
		• •	- · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	AU	8791298 A	22-04-1999
				CA	2249542 A	06-04-1999
				CN	1214339 A 9803205 A	21-04-1999 14-04-1999
				CZ PL	329042 A	12-04-1999
EP (0055693	A	07-07-1982	AT	32065 T	15-02-1988
				AU	558710 B	05-02-1987
				AU	7884081 A	01-07-1982
				BG BR	37221 A 8108383 A	15-04-1985 13-10-1982
				CA	1220953 A	28-04-1987
			•	CS	8109672 A	15-08-1985
				DD	202798 A	05-10-1983
				DE DK	3176621 A 571281 A,B,	25-02-1988 24-06-1982
				ES	5/1261 A,B, 508254 A	01-11-1982
				GR	76379 A	06-08-1984
				ΙL	64612 A	30-09-1988
				IN	159209 A	11-04-1987
				LV MX	5152 A 6720 E	10-10-1993 07-11-1985
				NZ	199360 A	11-04-1986
				OA	6972 A	31-07-1983
				PH	19369 A	02-04-1986
				PT PT	74181 A 74181 B	02-01-1982 04-01-1985
				RO	83451 A	21-02-1984
				SU	1482505 A	23-05-1989
				US	4493726 A	15-01-1985
				US	4674229 A	23-06-1987
				YU ZW	305881 A 30681 A	30-04-1984 14-07-1982
				ĴΡ	1634449 C	20-01-1992
				JP	2053402 B	16-11-1990
				JP	61246102 A	01-11-1986
				JP JP	1417415 C 57131702 A	22-12-1987 14-08-1982
				JP	62025641 B	04-06-1987
				LT	2607 R	25-03-1994
	·			ZA	8108852 A	29-12-1982
EP	0555478	Α	18-08-1993	AU	8405991 A	30-03-1992
	•			CA CN	2090027 A 1059908 A	01-03-1992 01-04-1992
	•			WO	9204333 A	19-03-1992
				ÜS	5589477 A	31-12-1996
JP	06192252	Α	12-07-1994	KEIN	E	
DE	4034762	Α	07-05-1992	KEIN	if	

Inte onales Aktenzeichen
PCT/EP 99/05636

1 5	och orabor had ab	<u> </u>	PCT/EP 99/05636			
ım He angefühi	echerchenbericht rtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) d Patentfamili	9	Veröffentlichung	
WO	9837079 A	27-08-1998	AU 61749	998 A	09-09-199	3
					•	
		•	•			
				•		
	*.		•			
	· ·			•		
					•	
	·		•	•		
					•	
			-		•	
*	•					
			•			